

Alcohol and cardiovascular disease: a longitudinal study on impact of intake measurement and health status

Citation for published version (APA):

Friesema, I. H. M. (2006). *Alcohol and cardiovascular disease: a longitudinal study on impact of intake measurement and health status*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Universiteit Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20060922if>

Document status and date:

Published: 01/01/2006

DOI:

[10.26481/dis.20060922if](https://doi.org/10.26481/dis.20060922if)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary & Samenvatting

Summary

Chapter 1 outlines the background and aims of this thesis. In the past decades, a lot of attention has been paid to the relationship between alcohol consumption and cardiovascular disease. In most of the epidemiological studies, a J- or U-shaped curve was found with an elevated risk for non-drinkers and heavy drinkers and a reduced risk for moderate drinkers. A clear explanation for this relationship has not been found yet. Biologically, alcohol appears to have positive effects on several mechanisms, but other, non-biological, explanations could also be relevant. The aim of this thesis was to investigate some of these non-biological explanations.

First, can the observed relationships between alcohol intake and cardiovascular disease, and between alcohol intake and all-cause mortality be explained by the use of different periods of alcohol intake or different types of questionnaires? Second, do several model specifications change these relationships? Third, what is the impact of pre-existing diseases on these observed relationships between alcohol intake and cardiovascular disease, and between alcohol intake and all-cause mortality? Furthermore, both relationships have also been analysed using a diabetic population.

Data from the Leefwijze En Gezondheid Onderzoek (LEGO, Lifestyle and Health Study) were used to investigate these explanations of the found relationships.

Chapter 2 presents the systematic review of cohort studies on the relationship between alcohol intake and cardiovascular disease, coronary heart disease, myocardial infarction, angina pectoris, sudden cardiac death, or non-sudden cardiac death published between 1966 and 2002. Special attention has been given to the way alcohol intake was measured, correction for covariates and pre-existing diseases, and length of follow-up.

All 58 studies measured current alcohol intake, of which 71% did not define the reference period of the alcohol intake. Of the studies, 74% did not distinguish different groups of non-drinkers. Definition of reference period, definition of the non-drinkers group, length of follow-up, and pre-existing diseases and covariates each seemed to affect some endpoints, but not all.

Although many studies have investigated the relationship between alcohol intake and cardiovascular disease, studies to the effect of lifetime alcohol intake, and alcohol intake in the distant past have not been done. There is also a need for more

information about the impact of definition of non-drinkers group, pre-existing diseases, and adjustment for covariates on the relationship between alcohol intake and cardiovascular disease.

Chapter 3 describes design and methods of the Leefwijze En Gezondheid Onderzoek (LEGO, Lifestyle and Health Study). Data from this prospective case-cohort study were used to investigate explanations for the relationships between alcohol intake and cardiovascular disease, and between alcohol intake and all-cause mortality.

The study started in 1996 by sending 31,349 men and women a self-administered baseline questionnaire. Registration systems of 34 general practices were used as sampling frame. Everyone aged between 45 and 70 years was selected. Terminally ill patients with life expectancies of less than three months, patients with severe dementia, mentally handicapped persons and institutionalised persons were excluded from the cohort. The response rate was 51.7% ($n = 16,210$), 18.8% ($n = 5,882$) actively refused, and 29.5% ($n = 9,257$) did not respond.

Main issues of the baseline questionnaire were demographic variables, behavioural factors, including alcohol intake, health and attitude towards health, and social environment. Three types of self-reports of alcohol intake were used, namely a 7-day recall or Weekly Recall (WR), a Quantity-Frequency questionnaire about alcohol intake in the last year (QF-last-year), and the Lifetime Drinking History questionnaire (LDH-q).

General practitioners (GPs) registered past and present health problems of their patients in problem lists. These problem lists were extracted from the registration system of the GPs. GPs also reported all myocardial infarctions and all deaths occurring during the follow-up period of five years, directly to the research group.

Analyses were done applying a case-cohort approach, meaning that data of the subcohort and of all incident cases in the total cohort were used.

In chapter 4 the relationship between response behaviour and health status at baseline, and survival in a 5 years follow-up period was assessed. Additionally, the relationship between reasons for non-response and health status at baseline was assessed. Problem lists with retrospective and prospective health information was available for respondents and non-contacts. For refusals, retrospective information

about cardiovascular disease (i.e. angina pectoris, acute myocardial infarction, chronic ischemic heart disease, heart failure, non-fatal stroke, and other arterial obstructive / peripheral vascular disease), and hypertension with involvement of target organs, diabetes mellitus, and hypercholesterolaemia was available.

Results showed that among respondents coronary heart disease was more prevalent. Compared with respondents, non-contacts had a higher mortality risk during follow-up. Refusals had more often hypercholesterolaemia, and less often coronary heart disease, or diabetes mellitus, compared to non-contacts.

The results are paradoxically with respondents being less healthy at baseline, but prospectively having a lower mortality risk. This may point at a selection effect indicating that the ‘worried ill’ are more inclined to participate. This effect could imply that observed relationships between risk factors or behaviours and outcomes in cohort studies may be attenuated.

In chapter 5 the utility of a new self-administered alcohol questionnaire is tested. The Lifetime Drinking History questionnaire (LDH-q) was developed within LEGO, as only interview schedules existed for measuring lifetime alcohol intake. In large cohort studies, such as the LEGO-study, interviewing all participants is often not possible.

The data of the subcohort, consisting of 3,255 men and women was used to determine the reliability and validity of the LDH-q. Test-retest reliability was assessed by means of the intraclass correlation coefficient and kappa scores. Correlations between lifetime and current intake scores were used to assess discriminant and convergent validity.

Both reliability and validity appeared to be reasonably high compared with results obtained by using interview formats to measure lifetime alcohol intake. Reliability of the LDH-q was higher for men than for women, probably because of the more frequent and regular drinking of men. Indices of validity were similar for men (0.75) and women (0.70). Results show that the LDH-q can be a useful instrument in large-scale cohort studies.

In chapter 6, the impact of current, past and lifetime drinking on cardiovascular events and all-cause mortality has been studied. Additionally, impact of methodological factors on these relationships has been assessed. In the period July

1996-June 2001, 679 men and 397 women had a cardiovascular event, and 330 men and 204 women died.

Current drinking was associated with lower risks of cardiovascular events (women) and all-cause mortality (men and women) compared to never drinkers. The relationships were strongest for alcohol intake measured with the Weekly Recall. Lifetime alcohol intake and alcohol intake in the distant past did not seem to be related to all-cause mortality or cardiovascular events. Adjustments for covariates weakened the relationships.

Potential positive effects of drinking seem to be of a transient nature, as lifetime drinking and drinking in the past could not be related to all-cause mortality or cardiovascular events. Furthermore, the alleged benefits of current drinking at baseline diminished with increasing methodological quality and rigor.

Chapter 7 reports results of analyses done within the group of diabetics. The prevalence of diabetes is rising worldwide, and a common complication in diabetes is cardiovascular disease. First aim was to analyse differences in alcohol intake between diabetic and non-diabetic subjects. Second aim was to assess the relationships between alcohol intake and cardiovascular disease, and between alcohol intake and all-cause mortality in diabetic subjects. In the LEGO-study, 509 men and 480 women were diagnosed with diabetes. The subcohort, with exclusion of those with diabetes, was used as sample for non-diabetics.

Subjects with diabetes at baseline, and those diagnosed with diabetes during the five years of follow-up showed similar drinking patterns. Diabetic men and women drank less often alcohol at baseline compared to non-diabetic subjects. Diabetic men who did not drink or drank occasionally appeared to have higher risk for cardiovascular events and all-cause mortality compared to those drinking moderately. For diabetic women, never and occasionally drinking seemed to be associated with higher risks for cardiovascular events compared to moderate drinking. Compared to general population studies, similar associations were found for the relationship between alcohol intake and cardiovascular events, and alcohol intake and all-cause mortality in diabetics.

Chapter 8 outlines the relationship between alcohol intake and pre-existing diseases, and the impact of pre-existing diseases on the relationships between alcohol intake and cardiovascular disease, and all-cause mortality.

Never drinkers and former drinkers were less healthy than moderate drinkers. They were more often diagnosed with diabetes mellitus, cardiovascular disease, digestive problems, and alcohol-related diseases than moderate drinkers. They also rated their health more often as poorly than moderate drinkers. This difference in disease burden did not change the observed relationship between alcohol intake and cardiovascular events, and only partially the U-shaped relationship between alcohol intake and all-cause mortality. The role of pre-existing diseases appears, therefore, to be minimal in both relationships.

Chapter 9 summarizes and discusses the findings of the present thesis. Additionally, strengths and limitations of the study were addressed. The main aim of the study was to investigate several alternative, non-biological, explanations for the stated relationship between alcohol intake and cardiovascular disease. Although none of the possible mechanisms could explain the observed relationship, practising correct model specifications reduced the difference in risk between never drinkers and moderate drinkers. A lifetime effect of moderate alcohol drinking was not found, which one would expect to exist if the relationship between alcohol intake and cardiovascular disease would be biologically. Thus, till the underlying mechanism or mechanisms are more profound, one should be careful with promoting moderate alcohol intake as being healthy.

Samenvatting

In hoofdstuk 1 worden de achtergrond en de doelen van dit proefschrift geschetst. Er is in de afgelopen jaren veel aandacht geweest voor de relatie tussen alcoholconsumptie en cardiovasculaire ziekte. In de meeste epidemiologische studies werd een J- of U-vormig verband gevonden, wat wil zeggen dat niet-drinkers en zware drinkers een verhoogd en matige drinkers een verlaagd risico op cardiovasculaire ziekte hebben. Een duidelijke verklaring voor deze relatie is nog niet gevonden. Alcohol lijkt een positief effect te hebben op een aantal biologische mechanismen, maar andere, niet-biologische, verklaringen zouden ook relevant kunnen zijn.

In dit proefschrift zijn een aantal van deze mogelijke, niet-biologische, verklaringen onderzocht. Centraal staan twee relaties, namelijk ten eerste de relatie tussen alcoholconsumptie en cardiovasculaire ziekte en ten tweede de relatie tussen alcoholconsumptie en totale sterfte. De eerste onderzoeksvraag luidt: kunnen deze twee doorgaans gevonden relaties verklaard worden door rekening te houden met de levensperiodes waarin alcohol genuttigd is of door verschillende alcoholvragenlijsten te gebruiken? Ten tweede, veranderen deze relaties als het verklaringsmodel anders wordt gespecificeerd? Ten derde, wat is de impact van andere, al bij de start van het onderzoek aanwezige, ziekten op deze relaties? Ten vierde, hoe zien deze relaties eruit binnen de diabetische populatie?

Deze mogelijke verklaringen voor de gevonden relaties zijn onderzocht met gebruikmaking van de gegevens uit het Leefwijze en Gezondheid Onderzoek (LEGO).

In hoofdstuk 2 wordt een systematische review gepresenteerd van eerdere cohortstudies naar de relatie tussen alcoholconsumptie en cardiovasculaire ziekte, coronaire hartziekte, hartinfarct, angina pectoris en plotselinge en niet-plotselinge cardiale sterfte die tussen 1966 en 2002 zijn gepubliceerd. In deze review staan drie vragen centraal. Ten eerste, op welke manier is alcoholconsumptie in de studies gemeten? Ten tweede, voor welke covariaten en voor welk onderliggend lijden bij de start van de studie is er gecorrigeerd? En tenslotte, is de lengte van de follow-up van invloed op de relatie tussen alcoholconsumptie en de verschillende eindpunten?

In alle 58 studies werd alcoholconsumptie geoperationaliseerd als huidig alcoholgebruik, waarbij in 71% van de studies de referentieperiode niet was gedefinieerd. Daarnaast maakte 74% van de studies geen onderscheid naar nooit drinkers en ex-drinkers. Definitie van de referentieperiode, definitie van de groep niet-drinkers, duur van follow-up en correctie voor covariaten en onderliggend lijden leken ieder effect te hebben op de gevonden relaties bij een aantal eindpunten, maar niet voor alle eindpunten.

Hoewel er al veel studies zijn gedaan naar de relatie tussen alcoholconsumptie en cardiovasculaire ziekte, blijken de effecten van levenslange alcoholconsumptie en alcoholconsumptie in het verleden op cardiovasculaire ziekte nog niet te zijn onderzocht. Daarnaast zou nader onderzocht moeten worden hoe de relatie tussen alcoholconsumptie en cardiovasculaire ziekte beïnvloedt wordt door, ten eerste, de wijze waarop niet-drinkers gedefinieerd worden en, ten tweede, correctie voor covariaten en onderliggend lijden.

In hoofdstuk 3 worden design en methoden van de LEGO-studie beschreven. De gegevens uit deze prospectieve case-cohort studie zijn in dit promotieonderzoek gebruikt om verklaringen voor de relatie tussen alcoholconsumptie en cardiovasculaire ziekte en tussen alcoholconsumptie en totale sterfte te kunnen onderzoeken.

De studie startte in 1996, waarbij 31,349 mannen en vrouwen de baseline vragenlijst toegestuurd kregen. Als steekproefkader werd het registratiesysteem van 34 huisartspraktijken gebruikt in Limburg en Rotterdam en omstreken. Hieruit werd iedereen in de leeftijd van 45 tot en met 70 jaar gefilterd. Patiënten met een terminale ziekte waarvan de levensverwachting korter dan drie maanden was, als ook patiënten met ernstige dementie, geestelijk gehandicapten en personen die in een instelling woonden, werden uitgesloten. De response op de baseline vragenlijst was 51,7% (n=16.210), terwijl 18,8% (n=5.882) van de aangeschreven personen medewerking weigerde en 29,5% (n=9.257) geen vragenlijst terug stuurde.

Onderwerpen van de baseline vragenlijst waren demografische variabelen, gedragsfactoren (waaronder alcoholconsumptie, gezondheid en gezondheidsgedrag) en sociale omgeving van de respondent. De baseline vragenlijst bevatte drie verschillende vragenlijsten over alcoholconsumptie, namelijk een Weekly Recall (WR) met vragen over de alcoholconsumptie in de week voor het invullen van de

vragenlijst, een Quantity-Frequency vragenlijst met vragen over de gemiddelde consumptie in het voorafgaande jaar (QF-last-year) en de Lifetime Drinking History vragenlijst (LDH-q) met vragen over de gemiddelde consumptie in verschillende perioden gedurende iemands leven.

De deelnemende huisartsen registreerden alle voormalige en huidige gezondheidsproblemen van hun patiënten op zogenaamde probleemlijsten. Deze probleemlijsten konden vervolgens door het onderzoeksteam uit het registratiesysteem van de huisarts geëxtraheerd worden voor het onderzoek. Tijdens de follow-up periode meldden de huisartsen daarnaast alle hartinfarcten en alle sterfgevallen direct aan de onderzoekers.

De analyses werden gedaan volgens het case-cohort principe, wat betekent dat gegevens van een subcohort en van alle incidentie cases binnen het totale cohort werden gebruikt.

In hoofdstuk 4 worden drie relaties beschreven: ten eerste de relatie tussen response en gezondheidsstatus op baseline, ten tweede tussen response en overleving tijdens de follow-up periode van vijf jaar, en ten derde tussen de reden van non-response en de gezondheidsstatus op baseline. Voor respondenten en non-contacts (mensen die geen vragenlijst terugstuurden) waren probleemlijsten beschikbaar met retrospectieve en prospectieve gezondheidsgegevens. Voor de weigeraars (mensen die medewerking expliciet weigerden) was alleen retrospectieve informatie over cardiovasculaire ziekte (te weten angina pectoris, acuut myocard infarct, chronische ischemische hartziekte, hartfalen, niet-fatale beroerte en andere arteriële obstructieve of perifere vaatziekte), hypertensie met orgaanbeschadiging, diabetes mellitus en hypercholesterolemie beschikbaar.

De resultaten lieten zien dat op baseline coronaire hartziekte vaker voorkwam bij respondenten dan bij non-respondenten. Tijdens de follow-up periode hadden non-contacts een hoger risico op sterfte dan respondenten. Vergeleken met non-contacts hadden weigeraars vaker hypercholesterolemie en minder vaak coronaire hartziekte of diabetes mellitus.

De resultaten zijn paradoxaal, daar de respondenten minder gezond waren op baseline, maar vervolgens een lager risico op sterfte hadden. Dit zou kunnen duiden op een selectie-effect, waarbij de “worried ill” sneller geneigd zijn deel te nemen. Dit

effect zou kunnen betekenen dat de gevonden relaties tussen risicofactoren of gedragingen en resultaten van cohortstudies afgezwakt kunnen zijn.

In hoofdstuk 5 wordt de bruikbaarheid van een nieuwe alcoholvragenlijst besproken. De Lifetime Drinking History questionnaire (LDH-q) is voor LEGO ontwikkeld, aangezien er alleen interview-vragenlijsten bestonden voor het meten van alcoholconsumptie gedurende het leven. In grote cohortstudies, zoals de LEGO-studie, is het vaak niet mogelijk om alle deelnemers te interviewen.

De gegevens van het subcohort, bestaande uit 3,255 mannen en vrouwen, zijn gebruikt om de betrouwbaarheid en de validiteit van de LDH-q te bepalen. De test-retest betrouwbaarheid is geschat met behulp van de intraclass correlatiecoëfficiënt en kappa scores. De discriminante en convergente validiteit is bepaald aan de hand van correlaties tussen levenslange en huidige consumptie.

Zowel betrouwbaarheid als validiteit leek redelijk hoog te zijn vergeleken met resultaten uit vergelijkbare studies voor de interview-vragenlijsten naar alcoholconsumptie gedurende het leven. De betrouwbaarheid van de LDH-q was hoger voor mannen dan voor vrouwen, wat mogelijk veroorzaakt wordt door een frequenter en regelmatigere consumptiepatroon van mannen. Indicatoren voor validiteit waren vergelijkbaar voor mannen (0.75) en vrouwen (0.70). Uit deze resultaten blijkt dat de LDH-q een bruikbaar instrument kan zijn in grote cohortstudies.

In hoofdstuk 6 wordt het effect van huidige, vroegere en levenslange alcoholconsumptie op cardiovasculaire eindpunten en totale sterfte bestudeerd. Daarnaast wordt gekeken welke invloed methodologische factoren op deze effecten hebben. Tussen juli 1996 tot en met juni 2001 hadden 679 mannen en 397 vrouwen een of meer episodes van cardiovasculaire ziekte (cardiovasculair eindpunt) en 330 mannen en 204 vrouwen stierven gedurende deze follow-up periode (totale sterfte).

Huidige alcoholconsumptie bleek gerelateerd te zijn aan lagere risico's op cardiovasculaire ziekte (vrouwen) en totale sterfte (mannen en vrouwen) vergeleken met nooit drinkers. Deze relaties waren het sterkste wanneer alcoholconsumptie was gemeten met de Weekly Recall. Levenslange alcoholconsumptie en alcoholconsumptie in het verleden leken niet gerelateerd te zijn aan cardiovasculaire ziekte of totale sterfte. Correctie van de resultaten voor covariaten zwakte de gevonden relaties af.

De resultaten suggereren, dat de mogelijk positieve effecten van alcoholconsumptie van voorbijgaande aard zouden kunnen zijn, aangezien levenslange consumptie en vroegere consumptie niet aan cardiovasculaire ziekte en totale sterfte gerelateerd konden worden. Bovendien namen de mogelijke voordelen van huidige consumptie af bij toenemende methodologische kwaliteit en striktheid.

In hoofdstuk 7 staat de relatie tussen alcoholconsumptie en cardiovasculaire ziekte bij diabetici centraal. Wereldwijd stijgt de prevalentie van diabetes mellitus en een veel voorkomende complicatie bij diabetes is cardiovasculaire ziekte. Het eerste doel was om verschillen in alcoholconsumptie tussen niet-diabetici en diabetici te analyseren. Het tweede doel was om binnen de groep van diabetici de relaties te bekijken tussen alcoholconsumptie en cardiovasculaire ziekte en tussen alcoholconsumptie en totale sterfte. In de LEGO-studie hadden 509 mannen en 480 vrouwen de diagnose diabetes mellitus. Alle niet-diabetici in het subcohort zijn in de analyses meegenomen als representatie van de niet-diabetici.

Personen met diabetes bij de start van het onderzoek en personen die gediagnosticeerd werden met diabetes tijdens de follow-up periode bleken een vergelijkbare alcoholconsumptie te hebben. Zij dronken minder vaak alcohol op baseline dan niet-diabetici. Diabetische mannen die niet of bij gelegenheid dronken leken een hoger risico op cardiovasculaire ziekte en totale sterfte te hebben dan de diabetische mannen die matig dronken. Bij diabetische vrouwen werd voor nooit drinkers en gelegenhedsdrinkers een hoger risico op cardiovasculaire ziekte gevonden ten opzichte van de matige drinkers.

De relaties die in de diabetische populatie werden gevonden tussen alcoholconsumptie en cardiovasculaire ziekte en tussen alcoholconsumptie en totale sterfte, waren vergelijkbaar met relaties gevonden in algemene populatiestudies.

In hoofdstuk 8 wordt allereerst de relatie tussen alcoholconsumptie en onderliggend lijden aan het begin van de studie bekeken. Daarnaast wordt beschreven welk effect onderliggend lijden heeft op de relaties tussen alcoholconsumptie en cardiovasculaire ziekte en tussen alcoholconsumptie en totale sterfte.

Aan het begin van de studie bleken nooit en ex-drinkers minder gezond te zijn dan matige drinkers. Zij hadden vaker een diagnose van diabetes mellitus, cardiovasculaire ziekte, digestieve problemen en alcoholgerelateerde aandoeningen

dan matige drinkers. Ze vonden tevens hun eigen gezondheid vaker slecht dan matige drinkers. Dit verschil in ziektelast veranderde niet de gevonden relatie tussen alcoholconsumptie en cardiovasculaire ziekte en slechts gedeeltelijk de U-vormige relatie tussen alcoholconsumptie en totale sterfte. De rol van reeds aanwezige aandoeningen lijkt daarom in beide relaties minimaal te zijn.

In hoofdstuk 9 worden de resultaten van dit proefschrift samengevat en bediscussieerd. Daarnaast worden de sterke en zwakke punten van de studie benoemd. Het hoofddoel van de studie was de bestudering van een aantal alternatieve, niet-biologische, verklaringen voor de doorgaans gevonden relatie tussen alcoholconsumptie en cardiovasculaire ziekte. Hoewel geen van de onderzochte mechanismen de gevonden relatie geheel kon verklaren, reduceerde correcte modelspecificatie het verschil in risico tussen nooit en matige drinkers. Bovendien werd geen levenslang effect van matig alcoholconsumptie gevonden, terwijl men dat wel zou verwachten als er een biologische verklaring is voor de relatie tussen alcoholconsumptie en cardiovasculaire ziekte. Totdat er meer duidelijkheid is over het onderliggende mechanisme of de onderliggende mechanismen, lijkt het daarom raadzaam om voorzichtig te zijn met het promoten van matige alcoholconsumptie als zijnde gezond.